

ANNEE 2021

N°

**Thérapeutiques antihypertensives et profils tensionnels
chez des patients avec une pression artérielle élevée en
consultation de soins premiers**

Étude MAPAGE

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 9 mars 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Jennifer CHAMPEAUX

Née le 31 août 1989

à Migennes

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**Thérapeutiques antihypertensives et profils tensionnels
chez des patients avec une pression artérielle élevée en
consultation de soins premiers**

Étude MAPAGE

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 9 mars 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Jennifer CHAMPEAUX

Née le 31 août 1989

à Migennes

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Jean-Michel REBIBOU

Membres : Docteur Claire ZABAWA

Professeur associé Arnaud GOUGET

Docteur François MAUFOY

Directrice de thèse : Docteur Claire ZABAWA

REMERCIEMENTS

À Monsieur le **Professeur Jean-Michel REBIBOU**, je vous remercie de m'avoir fait honneur d'accepter la présidence de ce jury et de l'attention que vous portez à mon travail. Je vous remercie également pour vos enseignements au cours de mon cursus, à la faculté comme en stage. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Madame le **Docteur Claire ZABAWA**, je te remercie d'avoir dirigé mon travail et de m'avoir guidée depuis le début. L'aide et le soutien que tu m'as apportés m'ont été précieux. Reçois le témoignage de ma reconnaissance sincère.

À Monsieur le **Professeur associé Arnaud GOUGET**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur le **Docteur François MAUFOY**, reçois toute ma gratitude et mes remerciements d'avoir accepté de juger mon travail mais aussi pour tes enseignements et tes conseils lors de mes stages, toujours dans la bonne humeur.

À **tous les participants de l'étude MAPAGE**, et notamment aux médecins et infirmières qui m'ont accueillis et m'ont permis de réaliser mon travail de recueil de données. Merci pour votre aide !

À tous **les médecins généralistes** qui m'ont accueillie en stage d'externe, de niveau 1 et de SASPAS pour votre accueil et vos enseignements. Merci de m'avoir permis de découvrir tous les aspects de la médecine générale et m'avoir fait partager votre passion du métier. De grands remerciements également aux **professionnels paramédicaux** de ces différents stages.

À **tous les médecins, personnels paramédicaux et administratifs** de mes stages hospitaliers :

- À l'équipe de médecine A du centre hospitalier de Sens
- À l'équipe des urgences du CHU de Dijon
- À l'équipe de cardiologie du centre hospitalier d'Auxerre
- À l'équipe de pédiatrie du centre hospitalier de Chalon-sur-Saône

À tous **mes co-internes et co-externes**.

À ma famille :

À mes parents, **Jannick et Jean-Louis**, pour votre soutien sans faille. Je vous remercie de m'avoir permis de mener à terme mes études et de toujours avoir porté mes ambitions. Je mesure les sacrifices qui ont été les vôtres et qui m'ont permis de traverser toutes ces années avec sérénité et réussite. MERCI.

À ma sœur **Aurore**, à mes frères **Aurélien** et **Jonathan**, je vous remercie de votre soutien et d'avoir toujours été présents pour moi. À mes belles sœurs **Isadora** et **Emeline**, à mon beau-frère **Clément**, à mes neveux **Victor**, **Zacharie** et **Noa** et à ma nièce **Mai-ly**, je vous remercie pour votre soutien et pour les bons moments en famille.

À ma grand-mère **Jeannine**, à mes oncles et tantes, merci pour vos encouragements depuis toutes ces années.

À mes beaux-parents **Yanick**, **Suzel** et **Micheline**, je vous remercie de votre soutien et de votre accueil au sein de votre famille.

À mes amis :

À **Marie et William**, je vous remercie pour les moments heureux et inoubliables que nous avons passés ensemble, les weekends, les vacances, les rando... J'ai beaucoup de chance de vous avoir. Et merci à Gabrielle qui vient de rejoindre notre quatuor et qui fait le bonheur de ses parents, et donc également le mien.

À **Caroline et Florian**, à **Isa et Jack**, à **Marion et David**, à **Aurélie**, **Émeline**, **Jérémy**, **Didine** et **Jéjé**, merci pour votre soutien et votre amitié précieuse.

Aux « Monchus en jogging », **Xavier**, **Camille**, **Louison et Marin**, **Christelle et Mathieu**, et **Alexandra**, merci pour toutes ces belles années de soirées et de rire. Même dispersés aux quatre coins de la France, vous êtes toujours là. Les moments passés avec vous me sont essentiels.

Et surtout à mon conjoint **Fred**, enfin nous y sommes ! Tu as supporté toutes ces années de révisions, de stages, de gardes et de moments de stress. Je te remercie de tout mon cœur pour ta patience, ton soutien et ton amour. Je suis chanceuse de t'avoir auprès de moi.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
METHODES	17
1. TYPE D'ETUDE.....	17
2. POPULATION D'ETUDE	17
3. RECUEIL DES DONNEES.....	18
4. ENREGISTREMENT DE LA MAPA	20
5. ANALYSES STATISTIQUES	22
6. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	22
RESULTATS	23
1. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	23
2. DESCRIPTION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE DES ANTIHYPERTENSEURS.....	25
3. DESCRIPTION DES MAPA.....	26
4. ANALYSE DES PROFILS TENSIONNELS EN FONCTION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE	27
5. ANALYSE DES PROFILS TENSIONNELS DES PATIENTS TRAITES EN FONCTION DU MOMENT DE PRISE DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR	31
DISCUSSION.....	34
1. SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	34
2. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	34
3. INTERPRETATION DES RESULTATS/CONFRONTATION A LA LITTERATURE/OUVERTURE	37
BIBLIOGRAPHIE.....	44
ANNEXES	49

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques de l'échantillon.....	24
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs des 461 patients inclus dans l'étude.....	26
<u>Tableau 3</u> : Profils tensionnels des 417 MAPA valides de l'échantillon.....	27
<u>Tableau 4</u> : Profils tensionnels en fonction du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs.....	29
<u>Tableau 5</u> : Paramètres tensionnels des MAPA en fonction du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs.....	30
<u>Tableau 6</u> : Profils tensionnels des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur.....	32
<u>Tableau 7</u> : Paramètres des MAPA des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur.....	33

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Diagramme de flux de l'étude.....	23
<u>Figure 2</u> : Répartition de chaque classe thérapeutique parmi les traitements antihypertenseurs avec au moins une prise le soir	25

Liste des abréviations

AMT : AutoMesure Tensionnelle

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EAS : European Atherosclerosis Society

ECG : ElectroCardioGramme

ESC : European Society of Cardiology

ESH : European Society of Hypertension

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des Études Économiques

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24 heures

MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle

MUSSP : Maison Universitaire de Santé et Soins Primaires

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

SCORE : Systematic COronary Risk Estimation

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (1,2). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 9,4 millions de décès par an dans le monde seraient imputables aux complications de l'HTA (3). En France, elle est la maladie chronique la plus fréquente avec 15 millions d'hypertendus (4). Elle touchait environ un adulte sur trois en 2015 (5). L'HTA constitue un facteur de risque majeur de survenue d'événements cardiovasculaires tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique et ischémique, l'infarctus du myocarde, la mort subite, l'insuffisance cardiaque ainsi que de survenue d'insuffisance rénale chronique (1,6). Des études ont également montré que l'HTA serait responsable de 14 % des cas de fibrillation auriculaire et serait impliquée dans l'apparition de troubles cognitifs (1,7). La prise en charge médicamenteuse de l'HTA améliore la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients hypertendus (1). Néanmoins, elle représente un coût important. En 2006, l'Assurance maladie estimait le coût de remboursement des traitements antihypertenseurs à 2,3 milliards d'euros par an (8).

L'HTA représente le premier motif de consultation en médecine générale (4). Elle est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, sur des mesures répétées (1,2). Cette définition repose sur des mesures réalisées au cabinet médical (2). Cependant, du fait de la grande variabilité de la pression artérielle, il est recommandé de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical pour confirmer l'HTA, notamment avant l'introduction d'un traitement antihypertenseur, sauf en cas d'HTA sévère (PAS supérieure à 180 mmHg et/ou PAD supérieure à 110 mmHg) (9). Pour cela, deux outils de mesure ambulatoire de la PA sont disponibles : l'automesure tensionnelle (AMT) et la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (MAPA) (1,6). La MAPA permet de réaliser des mesures de pression artérielle répétées au cours d'une période définie. Elle est mieux corrélée au risque d'atteinte des organes cibles et au pronostic cardiovasculaire que les mesures de PA obtenues au cabinet médical ou avec l'AMT (1,10–12). Cette supériorité est principalement liée à sa capacité d'analyse de la PA nocturne (6). À l'heure actuelle, la MAPA est le seul examen recommandé en pratique clinique pour évaluer la PA pendant le sommeil (1,2,13). La PA nocturne est un meilleur indicateur de morbi-mortalité cardiovasculaire que la PA diurne chez le patient hypertendu (14). Elle est mieux corrélée au risque d'AVC et de maladies coronariennes (15). En 2005, une étude irlandaise a montré que pour chaque augmentation de 10 mmHg de la PA systolique (PAS) nocturne, le risque de décès augmentait de 21 % (12). La MAPA permet également de refléter les variations nyctémérales de la PA (1,6). Chez le sujet sain, la pression artérielle subit des variations physiologiques sur la journée : elle présente un pic en milieu de matinée, diminue lentement au cours de la journée, et de manière plus importante au cours de la nuit, pour arriver à un plateau en milieu de nuit. Puis, elle augmente à nouveau peu avant le réveil (16). Le déclin physiologique de la PA pendant le sommeil, appelé « dipping », est décrit depuis

les années 1980. Il se définit comme une baisse de la PA nocturne de 10 à 20 % par rapport à la PA diurne (17,18). L'absence de dipping (non dipping) est associée au développement précoce d'atteinte des organes cibles tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche, la microalbuminurie, la rigidité vasculaire et la détérioration de la fonction rénale notamment en cas d'insuffisance rénale chronique ou de diabète de type 2 (19–21). Les patients hypertendus avec dipping ont une meilleure probabilité de survie sans évènement cardiovasculaire que les hypertendus sans dipping (19). En 2002, l'étude Ohasama a montré qu'en moyenne, chaque diminution de 5 % du déclin de la PA nocturne était associée à une augmentation de 20 % du risque de mortalité cardiovasculaire (22). L'association HTA nocturne et non dipping est plus souvent présente chez des patients ayant un profil cardiovasculaire à risque, tels que ceux présentant des antécédents cardiovasculaires ou plusieurs facteurs de risque, comme l'âge, l'obésité, ou le diabète de type 2 (23).

Face à l'émergence de ces paramètres nocturnes dans la prise en charge de l'HTA, une nouvelle approche thérapeutique fondée sur la chronobiologie tend à se développer. La synchronisation de la prise des traitements antihypertenseurs sur le rythme circadien de la PA pourrait améliorer les effets thérapeutiques, minimiser les effets indésirables et à terme, améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients hypertendus (24). En 2005, une étude réalisée sur 200 patients hypertendus a montré que la prise du Valsartan au coucher améliorait significativement la PA nocturne et diminuait de 73 % la prévalence du non dipping par rapport à la prise matinale (25). Plus encore, l'amélioration de l'équilibre tensionnel nocturne s'accompagnait d'une baisse significative de la microalbuminurie après trois mois de suivi (25). Un meilleur contrôle de la PA a également été observé grâce à la prise vespérale chez des patients ayant une HTA résistante (26). D'autres essais cliniques ont montré des résultats encourageants de la chronothérapie sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'étude MAPEC, un essai clinique randomisé réalisé en Espagne, a montré une réduction significative de la PA nocturne moyenne et de la prévalence du non dipping lorsqu'au moins une molécule antihypertensive était prise au coucher (27). Dans ce même groupe, le contrôle de la PA était significativement meilleur (27). Après un suivi de plus de cinq ans, la prise vespérale du traitement était associée à une réduction significative du risque de survenue des évènements cardiovasculaires (27). Malgré des premiers résultats encourageants, la chronothérapie antihypertensive garde une place limitée. La pratique actuelle dans la plupart des pays reste l'administration des traitements antihypertenseurs le matin (24). Dans la littérature, peu d'études récentes se sont intéressées aux schémas thérapeutiques des patients hypertendus, notamment en ce qui concerne le moment de prise des traitements antihypertenseurs. Or, depuis 2006, le contrôle de la PA chez les sujets hypertendus traités stagne aux alentours de 50 % en France et ce malgré une utilisation plus importante des associations de molécules antihypertensives (5,28). En effet, la bithérapie antihypertensive est de plus en plus encouragée comme traitement initial de l'HTA (1,2). Pourtant, De la Sierra et al. ont montré que le non dipping était associé à la multithérapie antihypertensive (29). C'est

pourquoi, il semble intéressant d'étudier les traitements antihypertenseurs et leur répartition sur le nyctémère afin de les confronter aux paramètres tensionnels de la MAPA.

L'objectif principal de cette étude était de décrire le schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs des patients avec une PA élevée en consultation de soins premiers et d'analyser les profils tensionnels en fonction de ce schéma thérapeutique.

Méthodes

1. Type d'étude

Étude observationnelle, transversale et multicentrique réalisée en région Bourgogne avec une inclusion prospective des patients entre juillet 2015 et septembre 2019, à partir du projet MAPAGE (« Application de la MAPA aux patients présentant une pression artérielle au-dessus des normes au cabinet de médecine Générale »).

2. Population d'étude

Vingt-trois médecins généralistes, répartis au sein de sept centres investigateurs, ont été recrutés sur la base du volontariat et formés au protocole du projet MAPAGE. Les centres participants étaient des maisons ou des groupements de professionnels de santé. Ont participé à l'étude : en Côte d'Or, la Maison Universitaire de Santé et Soins Primaires (MUSSP) de Chenôve, le Groupement des Professionnels de Santé du Pays Beaunois (GPSPB) à Beaune et le Groupement des Professionnels de Santé de l'Auxois Sud à Pouilly-en-Auxois ; en Saône-et-Loire, les Maisons de Santé Pluriprofessionnelles (MSP) de Montret et de Tournus « Esplanade » ; dans la Nièvre, la MSP de Garchizy et enfin dans l'Yonne, la MSP de Terre Plaine à Guillon.

La population d'étude était composée de patients consultant des médecins généralistes investigateurs.

Ont été inclus les patients :

- Venant consulter au cabinet du médecin généraliste
- Agés de plus de 18 ans
- Avec une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg obtenue par la méthode de mesure habituelle du médecin investigateur, quels que soient le motif de la consultation et le traitement
- Ayant donné leur consentement écrit
- En état de comprendre les consignes données

Les critères de non-inclusion de l'étude étaient :

- Patient présentant une arythmie complète par fibrillation auriculaire chronique, ce qui diminue la validité des mesures de PA
- Patient présentant des contre-indications à la MAPA :
 - Antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) du membre supérieur ou TVP en cours
 - Antécédent de bursite olécranienne ou bursite en cours

- Pathologie musculo-tendineuse du membre supérieur où devait être posé l'appareil de MAPA
 - Patient pour lequel le moment de prise du traitement antihypertenseur n'a pas pu être déterminé
 - Patient vu en visite à domicile
 - Femme enceinte ou allaitante
 - Patient dans l'incapacité de comprendre les consignes données (démence, maladie d'Alzheimer, mauvaise compréhension du français...)
 - Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

3. Recueil des données

Au sein des centres investigateurs, chaque médecin s'était vu attribuer un jour de la semaine pour l'inclusion des patients. Le médecin proposait alors la participation à l'étude au premier patient de la journée qui répondait aux critères d'inclusion. En cas de refus, le médecin proposait la participation au prochain patient remplissant les critères et ainsi de suite jusqu'à ce qu'un patient par jour soit inclus. Après acceptation du patient, celui-ci recevait une information orale et écrite concernant la mise en place et les objectifs de l'étude. Le patient signait alors un formulaire de consentement éclairé. Un exemplaire était conservé par le patient et par le médecin.

Au moment de l'inclusion, le médecin attribuait à chaque patient un numéro d'anonymisation. Celui-ci était composé de 9 chiffres regroupant le code du département, le code du centre investigateur, le code du médecin investigateur et le numéro d'inclusion du patient. Ce numéro d'anonymisation était alors renseigné sur chaque questionnaire, sur le registre de l'étude et sur le résultat de la MAPA.

Au cours de la consultation initiale, la mesure de la PA était réalisée aux deux bras avec l'outil de mesure habituel du médecin : appareil à mercure, sphymomanomètre anéroïde ou appareil électronique.

Lors de cette consultation, le médecin recueillait les informations médicales auprès du patient afin de compléter le premier questionnaire médical (Annexe 1). Celui-ci recueillait :

- Des données administratives : âge, sexe
- Le motif de la consultation
- Les traitements pris par le patient : traitement au long cours, notamment la classe thérapeutique du traitement antihypertenseur
- Les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (OUI/NON) : tabagisme, diabète, dyslipidémie, hérédité cardiovasculaire
- La consommation d'alcool
- Le statut hormonal des femmes (contraception, ménopause)

- Les antécédents médicaux cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, anévrisme de l'aorte abdominale, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC, accident ischémique transitoire)
- Les données de l'examen clinique de la consultation : les deux mesures de la PA, la fréquence cardiaque, la présence d'une hypotension orthostatique, la présence d'un souffle artériel et les données de l'ECG le cas échéant.

Après cette visite d'inclusion, le patient prenait rendez-vous dans le centre investigateur pour la pose de l'appareil de MAPA. L'enregistrement devait avoir lieu un jour de semaine afin que les participants gardent des activités habituelles ou professionnelles pour les actifs. Des professionnels paramédicaux, préalablement formés, étaient chargés de la pose de l'appareil. Selon le centre, il pouvait s'agir d'une infirmière en santé publique, d'un technicien ou d'une secrétaire. L'appareil de MAPA utilisé dans chaque centre était identique, modèle « Spacelabs Ultralite 90217 » validé pour la recherche. Le brassard était placé sur le bras où la PA était la plus élevée lors de la consultation initiale. La taille du brassard était adaptée à la circonférence du bras (deux tailles disponibles : 24-32 cm ou 32-42 cm). Conformément aux recommandations, il a été demandé au patient de tenir un journal de bord pendant l'enregistrement afin de relever les événements de la journée susceptibles de modifier la PA tels que les horaires des repas et de la prise des traitements mais également des éventuels symptômes (30). Vingt-quatre heures après la mise en place du dispositif, le patient venait au centre investigateur pour le retrait de l'appareil.

Pour répondre à l'objectif de cette étude ancillaire, une fiche de recueil complémentaire a été utilisée pour un recueil rétrospectif de nouvelles variables d'intérêt (Annexe 2). Ce recueil a été réalisé par un seul investigateur, qui s'est rendu dans chaque centre et a recueilli les données en aveugle des résultats de la MAPA. Cette fiche permettait de recueillir :

- Le nombre de molécules antihypertensives prises
- La classe thérapeutique :
 - Bétabloquant
 - Diurétique : diurétique thiazidique, apparentés et diurétique de l'anse
 - Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC)
 - Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II)
 - Inhibiteur calcique
 - Spironolactone
 - Antihypertenseur central
- Le moment de prise de chaque molécule dans la journée.

De plus, la fonction rénale a été estimée à partir des dosages de créatinine de chaque patient. Le DFG a été calculé grâce au calculateur de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (31) afin de permettre une harmonisation des données. La présence ou non d'une microalbuminurie a également été recherchée.

Afin d'estimer le niveau de risque cardiovasculaire des patients inclus, le score SCORE (Systematic COronary Risk Estimation) a été utilisé. Il a été calculé pour chaque patient de 40 à 65 ans conformément aux recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Atherosclerosis Society (EAS) de 2016 (32). Le SCORE a été déterminé grâce au graphique permettant d'estimer le risque d'événements cardiovasculaires fatals à 10 ans chez les populations à risque cardiovasculaire bas. Les paramètres utilisés pour déterminer le SCORE étaient : le sexe, l'âge, le tabagisme, la PAS lors de la consultation initiale et le taux de cholestérol total. En fonction du SCORE, les patients étaient répartis en quatre niveaux de risque cardiovasculaire (32) :

- Faible : SCORE < 1 %
- Modéré : SCORE \geq 1 % et < 5 %
- Élevé : SCORE \geq 5 % et < 10 %
- Très élevé : SCORE \geq 10 %

En dehors de cette tranche d'âge ou en cas d'antécédent augmentant le risque cardiovasculaire, ce niveau de risque cardiovasculaire global a été estimé selon les recommandations de l'ESC (32). Les patients avec des antécédents cardiovasculaires documentés, les patients diabétiques de type 1 ou 2, les patients âgés de plus de 65 ans, et ceux souffrant d'insuffisance rénale chronique (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/m²) étaient classés d'emblée à risque élevé ou très élevé.

Ces données, et notamment le moment de prise du traitement, ont été déterminées grâce :

- Au journal de bord remis par le patient au moment de la dépose de l'appareil de MAPA
- A la dernière ordonnance retrouvée dans le dossier médical informatisé
- Aux comptes rendus d'hospitalisation ou de suivi cardiologique le cas échéant
- A un appel téléphonique au patient, uniquement si le moment de prise n'avait pas pu être déterminé par les moyens ci-dessus.

4. Enregistrement de la MAPA

Le paramétrage des appareils de MAPA respectait les recommandations de validité de l'ESC et de l'European Society of Hypertension (ESH) (30,33), avec notamment :

- Conservation des activités habituelles par le patient
- Brassard de taille adaptée à la circonférence du bras du patient

- Plus de 70 % de mesures réussies, avec au moins 20 mesures valides le jour (6h-22h) et 7 mesures la nuit (22h-6h)
- Une concordance du réglage jour/nuit avec le cycle éveil/sommeil du patient

L'enregistrement de la MAPA se faisait sur une durée de 24 heures. La PA était mesurée toutes les 20 minutes en période diurne (6h-22h) et une fois par heure en période nocturne (22h-6h).

Les paramètres enregistrés par l'appareil de MAPA étaient :

- La PAS diurne, nocturne et sur 24 heures en mmHg
- La PAD diurne, nocturne et sur 24 heures en mmHg
- La PA moyenne (PAM) diurne, nocturne et sur 24 heures en mmHg
- La fréquence cardiaque
- Le « dipping » sur la PAM
- Le nombre de mesures en période diurne, nocturne et sur 24 heures, ainsi que le pourcentage de mesures réussies

L'HTA était alors établie selon les critères de l'ESC et de l'ESH (30) :

- HTA diurne : la moyenne des PA diurnes ≥ 135 et/ou ≥ 85 mmHg
- HTA nocturne : la moyenne des PA nocturnes ≥ 120 et/ou ≥ 70 mmHg
- HTA sur 24 heures : la moyenne des PA sur 24 heures ≥ 130 et/ou ≥ 80 mmHg
- HTA nocturne isolée : HTA nocturne sans HTA diurne ou sur 24 heures

Les patients étaient ensuite classés en différents profils tensionnels nocturnes en fonction de la différence de PA entre les périodes diurnes et nocturnes, selon le classement suivant :

- « dipper » si la PA nocturne baissait de 10 à 20 % par rapport à la PA diurne
- « non dipper » si la PA nocturne baissait de 0 à 10 % par rapport à la PA diurne
- « extreme dipper » si cette baisse était supérieure à 20 %
- « reverse dipper » si la PA nocturne augmentait par rapport à la PA diurne

Les données fournies par les appareils de MAPA étaient enregistrées dans le dossier de chaque patient. L'ensemble des données recueillies dans l'étude était reporté par l'équipe de recherche dans un « electronic Report Case Form » (e-CRF) via l'outil informatique Wepi®.

5. Analyses statistiques

Les caractéristiques de l'échantillon ont été décrites avec des effectifs absolus (pourcentages) pour les variables qualitatives et des moyennes (déviations standards) pour les variables continues. Dans un premier temps, le schéma thérapeutique antihypertenseur a été décrit pour tous les patients inclus dans l'étude. Le moment de prise de chaque classe antihypertensive a été séparé en quatre catégories : une prise le matin, une prise le soir, une prise matin et soir et aucune prise de la molécule. Ensuite, les MAPA ne remplissant pas les critères de validité de l'ESC ont été exclus de l'analyse (30,33). L'analyse des profils tensionnels en fonction du schéma thérapeutique a été faite pour les cinq classes d'antihypertenseurs les plus fréquemment prescrites : bêtabloquant, diurétique, IEC, ARA II et inhibiteur calcique. Chaque classe thérapeutique a été présentée de façon binaire (oui/non) selon que la classe était prise ou non. Enfin, nous avons procédé à une analyse en sous-groupe chez les patients traités par au moins une molécule antihypertensive. Les paramètres tensionnels en MAPA ont été analysés en fonction du moment de prise de chaque classe thérapeutique, regroupé en 2 catégories :

- « Uniquement le matin » lorsque la classe thérapeutique n'était prise que le matin
- « Au moins une prise le soir » lorsque la classe thérapeutique était prise le « soir » et/ou « matin et soir »

Les caractéristiques du schéma thérapeutique ont été comparées en utilisant le test du χ^2 pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher si nécessaire) et le test de Student (ou de Wilcoxon-Mann-Whitney si nécessaire) pour les variables continues. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5 %. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute®, Cary, USA).

6. Aspects éthiques et réglementaires

L'étude MAPAGE a été régie par les lois françaises et européennes (loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application). L'étude a été conduite en accord avec les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki et les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques. Le protocole de l'étude MAPAGE a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Est I le 21 novembre 2014 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 12 novembre 2014. Le fichier informatique utilisé pour le traitement des données de recherche a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Résultats

1. Description de l'échantillon

Entre juillet 2015 et septembre 2019, 641 patients avec une PA élevée au cabinet médical ont été inclus dans le projet MAPAGE. Parmi eux, 461 patients avec des données médicales complètes ont été analysés (figure 1).

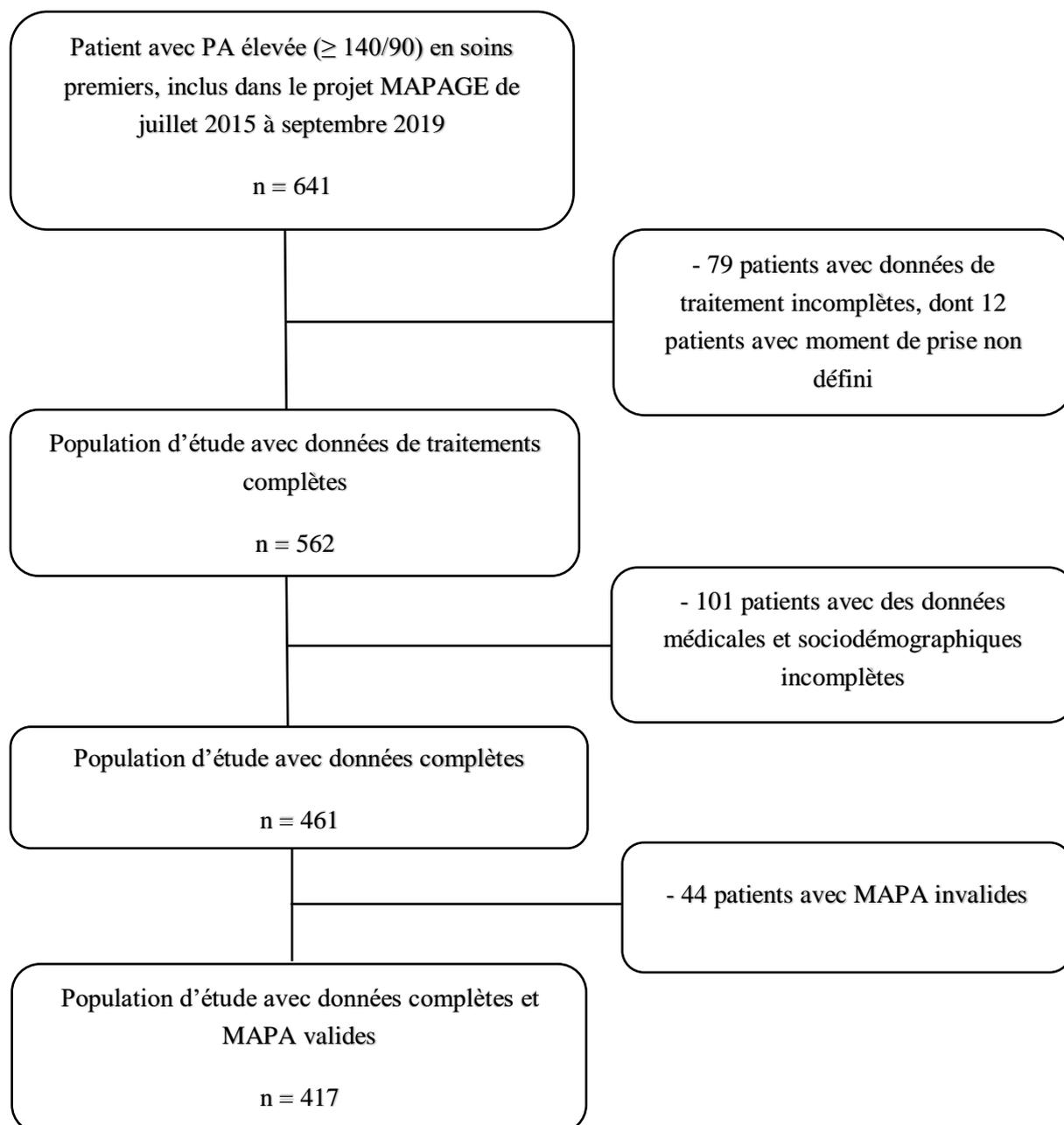


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 63,3 ans (\pm 12,4) et le sexe ratio était de 1,06. Lors de la consultation d'inclusion, la moyenne de PA était de 158 (\pm 17,1) mmHg pour la systolique et 91,5 (\pm 12,8) mmHg pour la diastolique à la première mesure et 156,1 (\pm 16,4) mmHg pour la systolique et 91,7 (\pm 13,2) mmHg pour la diastolique à la deuxième mesure. Le niveau de risque cardiovasculaire global (SCORE) était élevé/très élevé pour 292 patients (63,3 %).

Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon

Caractéristiques	Effectif (n=461)	Pourcentage
Sexe		
Homme	237	51,4%
Femme	224	48,6%
Répartition par classes d'âge		
< 50 ans	72	15,6%
50-64 ans	164	35,6%
65-74 ans	145	31,5%
75-84 ans	80	17,3%
Facteurs de risque cardiovasculaire		
Hérédité cardiovasculaire	124	26,9%
Dyslipidémie	121	26,2%
Diabète	43	9,3%
Tabac actif ou arrêt > 3 ans **	67	14,7%
Niveau de risque cardiovasculaire (SCORE)		
Faible	39	8,5%
Modéré	130	28,2%
Élevé	202	43,8%
Très élevé	90	19,5%
Fonction rénale (en mL/min/1,73m², MDRD) **		
< 30	1	0,2%
30-60	44	9,5%
> 60	403	87,4%
Microalbuminurie **		
Oui	17	3,8%
Non	433	96,2%
Autres caractéristiques		
Consommation d'alcool déclarée	98	21,3%
Obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)	135	29,3%
Antécédent cardiovasculaire	28	6,1%
	Moyenne	Ecart-type
Âge	63,3	12,4
Indice de masse corporelle	27,8	5,1
PA à la visite d'inclusion (en mmHg)		
Moyenne des PAS 1	158,0	17,1
Moyenne des PAD 1	91,5	12,8
Moyenne des PAS 2	156,1	16,4
Moyenne des PAD 2	91,7	13,2

** données manquantes

2. Description du schéma thérapeutique des antihypertenseurs

Le schéma thérapeutique des patients inclus dans l'étude est représenté dans le tableau 2. Plus de la moitié des patients (52,1 %) prenait au moins une molécule antihypertensive à l'inclusion. Le nombre moyen de molécule par patient traité était de 1,9. 99 patients prenaient un IEC, 88 avaient un diurétique, 84 patients prenaient un bêtabloquant, 83 prenaient un ARA II, 69 avaient un inhibiteur calcique, 15 patients recevaient un antihypertenseur central et quatre patients avaient de la spironolactone. Parmi les 240 patients traités, 105 (43,7 %) prenaient une monothérapie, 87 (36,3 %) une bithérapie et 48 (20,0 %) patients recevaient au moins une trithérapie.

Au total, 66 patients (14,3 %) prenaient au moins une molécule antihypertensive le soir. Les inhibiteurs calciques étaient la classe thérapeutique la plus prise le soir. La figure 2 représente la répartition des molécules antihypertensives avec au moins une prise le soir.

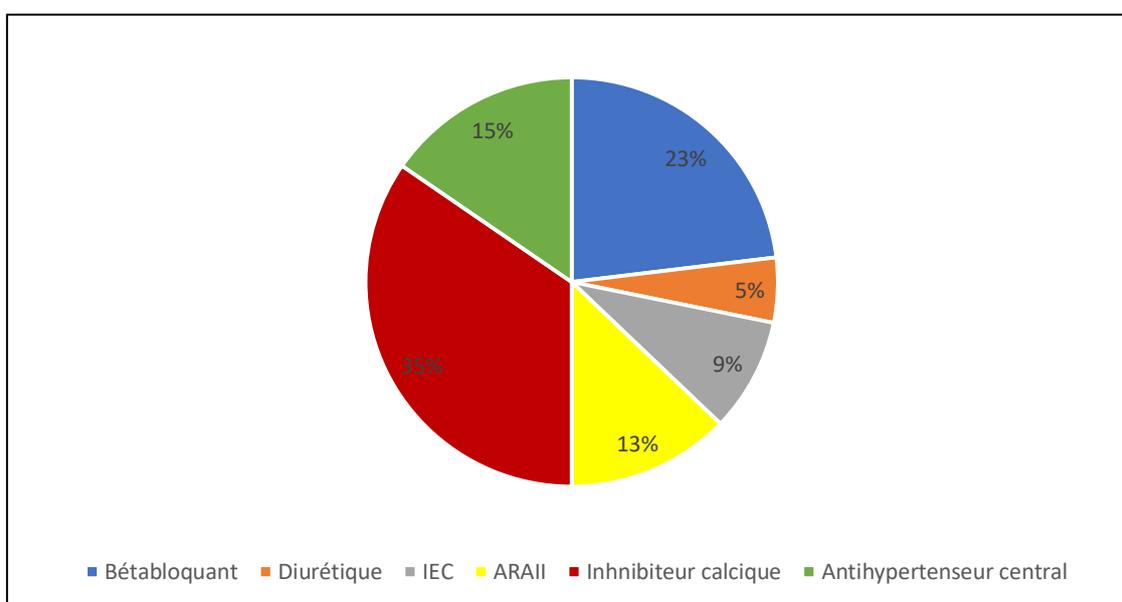


Figure 2 : Répartition de chaque classe thérapeutique parmi les traitements antihypertenseurs avec au moins une prise le soir

Tableau 2 : Caractéristiques du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs des 461 patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Effectif (n=461)	Pourcentage
≥ 1 traitement antihypertenseur	240	52,1%
Nombre de molécules antihypertensives		
Aucune	221	47,9%
1	105	22,8%
2	87	18,9%
≥ 3	48	10,4%
Classe thérapeutique	Moment de prise	
Bétabloquant	Pas de traitement	377 81,8%
	Matin	66 14,3%
	Soir	0 0,0%
	Matin et Soir	18 3,9%
Diurétique	Pas de traitement	373 81,0%
	Matin	84 18,2%
	Soir	3 0,6%
	Matin et Soir	1 0,2%
IEC	Pas de traitement	362 78,6%
	Matin	92 20,0%
	Soir	3 0,6%
	Matin et Soir	4 0,8%
ARA II	Pas de traitement	378 82,0%
	Matin	73 15,9%
	Soir	8 1,7%
	Matin et Soir	2 0,4%
Inhibiteur calcique	Pas de traitement	392 85,0%
	Matin	42 9,1%
	Soir	22 4,8%
	Matin et Soir	5 1,1%
Spironolactone	Pas de traitement	457 99,2%
	Matin	4 0,8%
	Soir	0 0,0%
	Matin et Soir	0 0,0%
Antihypertenseur central	Pas de traitement	446 96,8%
	Matin	3 0,6%
	Soir	1 0,2%
	Matin et Soir	11 2,4%

3. Description des MAPA

Sur les 461 patients inclus dans l'étude, 417 (90,4 %) avaient une MAPA remplissant les critères de validité de l'ESC (30,33). Le tableau 3 présente les résultats des MAPA valides de l'échantillon. La proportion moyenne de mesures réussies était de 92,6 %. Au total, 324 (77,7 %) patients avaient une

HTA nocturne dont 60 (14,4 %) avec une HTA nocturne isolée. Plus de la moitié des patients (53,7 %) présentait un dipping positif : 188 (45,1 %) patients avaient un profil dipper, 169 (40,5 %) étaient des non dipper, 36 (8,6 %) patients étaient des extreme dipper et 24 (5,8 %) patients présentaient un reverse dipping à la MAPA.

Tableau 3 : Profils tensionnels des 417 MAPA valides de l'échantillon

	Effectif (n=417)	Pourcentage
HTA sur 24 heures	344	82,5%
HTA diurne	296	71,0%
HTA nocturne	324	77,7%
HTA nocturne isolée	60	14,4%
Dipping positif *	224	53,7%
Profils tensionnels nocturnes		
Dipper	188	45,1%
Non dipper	169	40,5%
Extreme dipper	36	8,6%
Reverse dipper	24	5,8%
	Pression artérielle (mmHg)	Écart-type
PAS moyenne sur 24h	139,0	12,7
PAD moyenne sur 24h	81,6	10,2
PAS moyenne diurne	140,9	13,0
PAD moyenne diurne	83,2	10,5
PAS moyenne nocturne	128,8	13,8
PAD moyenne nocturne	72,7	10,3
Dipping moyen	10,7	6,9

* *dipper + extreme dipper*

4. Analyse des profils tensionnels en fonction du schéma thérapeutique

Sur les 417 patients ayant une MAPA valide, 208 (49,8 %) patients prenaient au moins un traitement antihypertenseur. Cinquante-neuf patients (14,1 %) recevaient au moins un traitement le soir.

Les tableaux 4 et 5 présentent les différents paramètres de la MAPA en fonction des caractéristiques du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs.

La prise de plus de trois antihypertenseurs était associée de manière significative à une baisse de la PAD diurne et nocturne : la PAD diurne moyenne était de 85,7 (\pm 10,1) mmHg lorsqu'aucune molécule antihypertensive n'était prise alors qu'elle était de 78,0 (\pm 11,4) mmHg avec la prise d'au moins trois molécules ($p < 0,01$) ; la PAD nocturne moyenne était de 74,5 (\pm 9,9) mmHg quand il n'y avait aucun traitement et de 68,1 (\pm 11,6) mmHg avec au moins trois classes thérapeutiques différentes ($p < 0,01$). Aucune différence significative n'a été observée sur la PAS moyenne diurne, nocturne et sur le dipping.

Chacune des classes thérapeutiques était associée de manière significative à une baisse de la PAD diurne et nocturne, sauf pour la prise d'un IEC sur la PAD nocturne ($p = 0,07$).

L'augmentation du niveau de risque cardiovasculaire était associée, de manière significative, à une baisse de la PAD moyenne nocturne : 77,2 (\pm 9,3) mmHg pour un niveau de risque faible contre 69,9 (\pm 10,3) mmHg pour un niveau de risque très élevé ($p < 0,01$). La même association significative a été observée avec la PAD moyenne diurne : 89,4 (\pm 8,9) mmHg pour un niveau de risque cardiovasculaire faible versus 79,3 (\pm 12,2) mmHg pour un niveau de risque très élevé ($p < 0,01$).

Aucune molécule antihypertensive n'était associée de manière significative à l'HTA nocturne, diurne ou au profil de dipping. La prise d'un bêtabloquant était plus fréquente dans le groupe des reverse dipper (37,5 %) que dans les autres profils de dipping (19,4 % pour les extreme dipper, 17,6 % pour les dipper et 15,4 % pour les non dipper) sans que cette différence ne soit significative ($p = 0,07$).

Tableau 4 : Profils tensionnels en fonction du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs

	Patient avec HTA diurne (n=296)		Patient sans HTA diurne (n=121)		p	Patient avec HTA nocturne (n=324)		Patient sans HTA nocturne (n=93)		p	Extreme dipper (n=36)		Dipper (n=188)		Non dipper (n=169)		Reverse dipper (n=24)		p	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		Effectif
Nombre de molécules antihypertensives																				
Aucune		153	51,7%	55	45,5%	0,65	167	51,5%	41	44,1%	0,33	17	47,3%	101	53,7%	82	48,5%	8	33,4%	0,62
Monothérapie		65	21,9%	29	24,0%		71	21,9%	23	24,7%		8	22,2%	36	19,2%	44	26,0%	6	25,0%	
Bithérapie		47	15,9%	24	19,8%		56	17,3%	15	16,1%		7	19,4%	29	15,4%	29	17,2%	6	25,0%	
Au moins une Trithérapie		31	10,5%	13	10,7%		30	9,3%	14	15,1%		4	11,1%	22	11,7%	14	8,3%	4	16,6%	
Classes thérapeutiques																				
Bétabloquant	Oui	52	17,6%	23	19,0%	0,72	57	17,6%	18	19,4%	0,70	7	19,4%	33	17,6%	26	15,4%	9	37,5%	0,07
	Non	244	82,4%	98	81,0%		267	82,4%	75	80,6%		29	80,6%	155	82,4%	143	84,6%	15	62,5%	
Diurétique	Oui	52	17,6%	25	20,7%	0,46	55	17,0%	22	23,6%	0,14	8	22,2%	40	21,3%	22	13,0%	7	29,2%	0,09
	Non	244	82,4%	96	79,3%		269	83,0%	71	76,4%		28	77,8%	148	78,7%	147	87,0%	17	70,8%	
IEC	Oui	62	20,9%	28	23,1%	0,62	68	21,0%	22	23,6%	0,58	9	25,0%	37	19,7%	39	23,1%	5	20,8%	0,83
	Non	234	79,1%	93	76,9%		256	79,0%	71	76,4%		27	75,0%	151	80,3%	130	76,9%	19	79,2%	
ARA II	Oui	42	14,2%	23	19,0%	0,21	46	14,2%	19	20,4%	0,14	8	22,2%	28	14,9%	23	13,6%	6	25,0%	0,33
	Non	254	85,8%	98	81,0%		278	85,8%	74	79,6%		28	77,8%	160	85,1%	146	86,4%	18	75,0%	
Inhibiteur calcique	Oui	44	14,9%	18	14,9%	0,99	46	14,2%	16	17,2%	0,47	5	13,9%	23	12,2%	30	17,8%	4	16,6%	0,52
	Non	252	85,1%	103	85,1%		278	85,8%	77	82,8%		31	86,1%	165	87,8%	139	82,2%	20	83,4%	
Niveau de risque cardiovasculaire, SCORE																				
FAIBLE		30	10,1%	8	6,6%	0,50	29	8,9%	9	9,7%	0,26	6	16,7%	16	8,5%	15	8,9%	1	4,2%	0,59
MODÉRÉ		87	29,4%	32	26,4%		100	30,9%	19	20,4%		9	25,0%	60	31,9%	46	27,2%	4	16,6%	
ÉLEVÉ		128	43,3%	55	45,5%		138	42,6%	45	48,4%		15	41,6%	81	43,1%	73	43,2%	14	58,4%	
TRÈS ÉLEVÉ		51	17,2%	26	21,5%		57	17,6%	20	21,5%		6	16,7%	31	16,5%	35	20,7%	5	20,8%	
DFG (ml/min/m², MDRD) **																				
< 30		1	0,3%	0	0,0%	NC	1	0,3%	0	0,0%	NC	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	NC
30-60		24	8,1%	14	11,6%		26	8,0%	12	12,9%		5	13,9%	14	7,5%	14	8,3%	5	20,8%	
> 60		261	88,2%	104	86,0%		285	88,0%	80	86,0%		31	86,1%	166	88,3%	150	88,8%	18	75,0%	

** Données manquantes

NC : Non Calculable

Tableau 5 : Paramètres tensionnels des MAPA en fonction du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs

		PAS diurne			PAD diurne			PAS nocturne			PAD nocturne			Dipping		
		Moyenne (mmHg)	Écart-type	p	Moyenne (mmHg)	Écart-type	p	Moyenne (mmHg)	Écart-type	p	Moyenne (mmHg)	Écart-type	p	Moyenne (mmHg)	Écart-type	p
Nombre de molécules antihypertensives																
Aucune		141,4	12,3		85,7	10,1		127,8	13,2		74,5	9,9		11,1	6,8	
Monothérapie		140,7	14,3	0,76	81,8	10,4	< 0,01	128,7	14,5	0,65	71,9	9,8	< 0,01	10,0	6,6	0,45
Bithérapie		140,9	13,4		81,0	9,4		128,0	15,1		71,1	10,2		10,5	7,2	
Au moins une Trithérapie		139,5	13,3		78,0	11,4		125,6	12,8		68,1	11,6		10,9	7,5	
Classes thérapeutiques																
Bétabloquant	Oui	140,8	14,0	0,91	79,7	9,8	< 0,01	129,3	13,8	0,31	70,2	10,3	0,02	9,9	7,4	0,25
	Non	141,0	12,8		83,9	10,5		127,5	13,8		73,2	10,2		10,9	6,7	
Diurétique	Oui	139,6	13,2	0,30	79,4	10,5	< 0,01	125,3	14,6	0,07	68,8	11,3	< 0,01	11,5	7,6	0,26
	Non	141,3	13,0		84,0	10,3		128,4	13,5		73,5	9,8		10,5	6,7	
IEC	Oui	140,9	13,4	0,98	81,2	10,7	0,04	127,5	14,3	0,78	71,0	11,2	0,07	10,7	6,8	0,99
	Non	141,0	12,9		83,7	10,4		127,9	13,6		73,1	10,0		10,7	6,9	
ARA II	Oui	140,1	14,2	0,57	79,8	10,9	< 0,01	126,3	14,6	0,33	69,7	11,1	0,01	10,9	7,7	0,81
	Non	141,1	12,8		83,8	10,3		128,1	13,6		73,2	10,1		10,7	6,7	
Inhibiteur calcique	Oui	139,3	13,8	0,27	79,2	10,9	< 0,01	127,1	12,7	0,67	70,0	10,5	0,02	9,7	6,5	0,21
	Non	141,2	12,9		83,9	10,3		127,9	14,0		73,1	10,2		10,9	6,9	
Niveau de risque cardiovasculaire, SCORE																
FAIBLE		139,7	11,5		89,4	8,6		125,9	12,0		77,2	9,3		12,0	6,3	
MODÉRÉ		140,4	12,2	0,79	87,4	9,2	< 0,01	126,2	13,5	0,31	75,8	9,3	< 0,01	11,6	6,5	0,15
ÉLEVÉ		141,5	13,0		80,8	9,4		129,0	13,8		70,9	10,4		10,2	7,3	
TRÈS ÉLEVÉ		141,2	15,1		79,3	12,2		128,5	14,9		69,9	10,3		9,9	6,6	
DFG (ml/min/m², MDRD) **																
< 30		150,0	NC		89,0	NC		132,0	NC		77,0	NC		11,9	NC	
30-60		138,7	12,5	NC	78,3	10,8	NC	126,5	14,5	NC	68,3	10,1	NC	10,0	8,3	NC
> 60		141,1	13,0		83,5	10,3		127,9	13,8		72,9	10,2		10,8	6,8	

** Données manquantes

NC : Non Calculable

5. Analyse des profils tensionnels des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur

Les tableaux 6 et 7 présentent l'analyse des profils tensionnels des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur.

La prise d'au moins une molécule le soir n'a pas montré de différence significative sur le profil tensionnel. Le groupe avec HTA diurne comprenait plus de patients prenant au moins une molécule antihypertensive le soir que le groupe sans HTA diurne, avec une tendance proche de la significativité : 32,4 % versus 19,7 % ($p = 0,06$). Dans le groupe sans HTA nocturne, la prise vespérale de chaque classe thérapeutique était plus élevée que dans le groupe avec HTA nocturne, mais sans que cela ne soit significatif.

La prise d'un bêtabloquant le soir était associée de manière significative à un meilleur dipping que la prise matinale : $14,3 (\pm 6,3)$ mmHg versus $8,6 (\pm 7,3)$ ($p < 0,01$).

Concernant les paramètres diurnes, la PAS diurne était plus élevée (de manière non significative) lorsque lorsqu'au moins une molécule était prise le soir ($p = 0,16$).

Pour chaque la classe thérapeutique, la prise vespérale était associée à une PAD nocturne plus basse qu'avec la prise matinale mais sans que cela ne soit significatif.

Tableau 6 : Profils tensionnels des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur

		Patient avec HTA diurne (n=142)		Patient sans HTA diurne (n=66)		p	Patient avec HTA nocturne (n=156)		Patient sans HTA nocturne (n=52)		p	Extreme dipper (n=19)		Dipper (n=86)		Non dipper (n=87)		Reverse dipper (n=16)		p	
Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		Effectif
Moment de prise																					
Uniquement le matin		96	67,6%	53	80,3%	0,06	113	72,4%	36	69,2%	0,65	13	68,4%	58	67,4%	66	75,9%	12	75,0%	0,63	
Au moins une prise le soir		46	32,4%	13	19,7%		43	27,6%	16	30,8%		6	31,6%	28	32,6%	21	24,1%	4	25,0%		
Classe thérapeutique	Moment de prise																				
Bétabloquant	Matin	40	28,2%	18	27,3%	0,90	45	28,8%	13	25,0%	0,54	3	15,8%	25	29,1%	21	24,1%	9	56,2%	NC	
	Au moins une prise le soir	12	8,5%	5	7,6%		12	7,7%	5	9,6%		4	21,1%	8	9,3%	5	5,7%	0	0,0%		
Diurétique	Matin	49	34,5%	24	36,3%	1,00	53	34,0%	20	38,5%	0,57	8	42,1%	36	41,9%	22	25,3%	7	43,7%	NC	
	Au moins une prise le soir	3	2,1%	1	1,5%		2	1,3%	2	3,8%		0	0,0%	4	4,7%	0	0,0%	0	0,0%		
IEC	Matin	57	40,1%	27	40,9%	0,66	65	41,7%	19	36,5%	0,15	8	42,1%	34	39,5%	37	42,5%	5	31,2%	NC	
	Au moins une prise le soir	5	3,5%	1	1,5%		3	1,9%	3	5,8%		1	5,3%	3	3,5%	2	2,3%	0	0,0%		
ARA II	Matin	37	26,1%	20	30,3%	1,00	41	26,3%	16	30,8%	0,68	8	42,1%	23	26,7%	21	24,1%	5	31,2%	NC	
	Au moins une prise le soir	5	3,5%	3	4,5%		5	3,2%	3	5,8%		0	0,0%	5	5,8%	2	2,3%	1	6,2%		
Inhibiteur calcique	Matin	24	16,9%	13	19,7%	0,20	28	17,9%	9	17,3%	0,75	3	15,8%	12	13,9%	20	23,0%	2	12,5%	NC	
	Au moins une prise le soir	20	14,1%	5	7,6%		18	11,5%	7	13,5%		2	10,5%	11	12,8%	10	11,5%	2	12,5%		

NC: Non Calculable

Tableau 7 : Paramètres des MAPA des patients traités en fonction du moment de prise du traitement antihypertenseur

		PAS diurne			PAD diurne			PAS nocturne			PAD nocturne			Dipping		
		Moyenne (mmHg)	Écart-type	<i>p</i>												
Moment de prise																
Uniquement le matin		139,6	13,8	0,16	80,9	10,1	0,44	127,7	14,8	0,87	71,1	10,4	0,32	10	7,1	0,29
Au moins une prise le soir		142,6	13,6		79,7	10,5		128,0	13,2		69,5	10,0		11,2	6,7	
Classe thérapeutique	Moment de prise															
Bétabloquant	Matin	140,2	14,0	0,50	79,2	10,0	0,39	130,3	14,3	0,23	70,9	10,9	0,25	8,6	7,3	< 0,01
	Au moins une prise le soir	142,8	14,1		81,5	9,5		125,8	11,5		67,7	7,5		14,3	6,3	
Diurétique	Matin	139,4	13,0	0,65	79,6	10,5	0,37	125,4	14,8	0,88	69,1	11,3	0,34	11,4	7,8	0,46
	Au moins une prise le soir	142,5	18,1		74,7	10,7		124,3	12,6		63,5	11,6		14,2	4,0	
IEC	Matin	140,7	13,2	0,52	81,4	10,6	0,52	127,4	14,3	0,94	71,1	11,1	0,76	10,7	7,0	0,74
	Au moins une prise le soir	144,3	16,5		78,5	13,6		127,8	16,2		69,7	13,1		11,6	5,2	
ARA II	Matin	140,7	14,9	0,41	80,1	11,3	0,62	126,6	14,6	0,66	69,8	11,2	0,83	11,0	7,7	0,78
	Au moins une prise le soir	136,3	8,0		78,0	7,1		124,1	15,9		68,9	10,8		10,2	8,3	
Inhibiteur calcique	Matin	138,0	13,7	0,36	79,3	10,0	0,93	126,5	13,0	0,65	70,2	9,8	0,86	9,3	6,5	0,51
	Au moins une prise le soir	141,2	13,9		79,0	12,3		128,0	12,3		69,8	11,8		10,4	6,4	

Discussion

1. Synthèse des principaux résultats

Dans cette étude originale, régionale, multicentrique et réalisée en soins premiers, 52,1 % des patients prenaient au moins un traitement antihypertenseur et les IEC étaient la classe thérapeutique la plus reçue. Soixante-six (14,3 %) patients prenaient au moins un antihypertenseur le soir. Les inhibiteurs calciques étaient la classe thérapeutique la plus prise le soir. La prise d'au moins trois classes thérapeutiques était associée à une baisse significative de la PAD diurne et nocturne, sans différence significative sur la PAS diurne, nocturne et sur le dipping. Une baisse significative de la PAD diurne et nocturne a été observée avec chacune des classes thérapeutiques (sauf pour les IEC sur la PAD nocturne). La prise vespérale d'un bêtabloquant était associée de manière significative à un meilleur dipping que la prise matinale. Le groupe avec HTA diurne comprenait plus de patients prenant au moins une molécule antihypertensive le soir que le groupe sans HTA diurne, avec une tendance à la limite de la significativité.

2. Forces et limites de l'étude

Cette étude avec une approche pragmatique et issue du projet MAPAGE, s'est déroulée en soins de premiers recours, qui est le principal lieu de prise en charge de l'HTA en France. En 2006, on estimait que seuls 9 % des patients hypertendus avaient consulté un cardiologue au cours de l'année (8). Notre étude s'est déroulée dans les conditions réelles de l'exercice de la médecine générale. Les patients ont été recrutés sur un mode « tout venant », quel que soit le motif de la consultation. L'étude comportait peu de critères de non-inclusion. Ainsi, l'échantillon a été constitué à partir d'un large panel de patients. De plus, les patients inclus n'étaient pas forcément hypertendus puisque la définition nécessite des mesures répétées et en dehors du cabinet médical (2). Ici, l'inclusion a été faite sur deux mesures de PA réalisées au cabinet médical.

Le recrutement des patients s'est déroulé de manière prospective. Les informations médicales ont été complétées dès l'inclusion, sans que les résultats de la MAPA ne soient connus. Ainsi, cela a pu limiter le risque de biais d'information.

Cette étude originale a permis d'apporter de nouvelles données grâce à la description des schémas thérapeutiques des traitements antihypertenseurs, ce qui a été peu étudié au cours des dernières années, notamment en médecine générale. De plus, elle a permis une analyse des profils tensionnels en fonction de ces schémas thérapeutiques et du moment de prise.

Par ailleurs, l'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire global et donc du SCORE a apporté une description supplémentaire à l'échantillon et a permis d'analyser l'association entre le risque cardiovasculaire et les paramètres tensionnels.

Néanmoins, cette étude présente certaines limites qui méritent d'être soulignées à la lumière de nos conclusions.

Le projet MAPAGE s'est déroulé en Bourgogne qui est connue pour être une région rurale, avec une population plus âgée et ayant plus de facteurs de risque cardiovasculaires que le reste la population française (34). La consommation de tabac y est plus importante. C'est également une région avec une forte présence ouvrière, connue pour être plus à risque sur le plan cardiovasculaire (32,35). La mortalité toutes causes est supérieure à la moyenne nationale avec notamment une surmortalité cardiovasculaire (35). C'est pourquoi, il est possible que notre échantillon ne soit pas représentatif de la population française. Pour autant, notre étude est multicentrique, avec des centres participants répartis dans les quatre départements bourguignons. Vingt-trois médecins investigateurs ont participé à l'étude avec des lieux d'exercice variés : certains étaient installés dans des zones urbaines comme ceux de Chenôve et de Beaune, mais d'autres en zone plus rurale avec ceux de Garchizy dans la Nièvre ou de Guillon dans l'Yonne. Les modes d'exercice étaient également différents avec des médecins exerçant dans des cabinets privés et d'autres en maison de santé pluriprofessionnelle. La population de l'étude a donc été constituée au sein de patientèles variées, réparties sur l'ensemble de la région. Ainsi, cela a permis d'obtenir une population représentative de la population bourguignonne.

Notre échantillon était composé de 417 patients avec des données complètes et des MAPA valides. Au total, 641 patients ont été inclus dans le projet MAPAGE. Malheureusement, les données de 224 patients n'ont pas pu être incluses dans l'analyse en raison de données médicales et de traitement incomplètes, ou de MAPA ne remplissant pas les critères de validité. Il aurait pu être intéressant d'analyser les raisons pour lesquelles les données de certains patients n'étaient pas complètes ou pour lesquelles les MAPA étaient invalides. Nous pouvons supposer que certains patients avec une HTA connue et traitée n'ont pas jugé nécessaire la réalisation de la MAPA et ne l'ont donc pas réalisée, entraînant ainsi un biais de sélection. Peut-être en raison d'une mauvaise observance médicamenteuse ou parce qu'ils ont considéré leur HTA déjà traitée. Une explication peut aussi être formulée concernant une partie des 79 patients pour lesquels les données sur le traitement antihypertenseur étaient incomplètes. Ces données ont été recueillies de manière rétrospective et l'accès aux dossiers médicaux était donc impératif. Depuis le début du projet MAPAGE en 2015, certains médecins investigateurs ont cessé leur activité professionnelle, rendant plus difficile l'accès aux dossiers médicaux. Ainsi, la taille modérée de notre échantillon a pu entraîner un manque de puissance statistique à notre étude. Ce travail s'intéressait au schéma thérapeutique et notamment au moment de prise. Or, la proportion de patients traités dans notre étude était de 52,1 % et seuls 66 patients prenaient au moins un antihypertenseur le soir, diminuant ainsi l'effectif que nous souhaitions analyser. De plus, peu de patients souffrant de maladies chroniques telles que le diabète ou l'insuffisance rénale ont été inclus. Or, ces pathologies sont souvent associées à l'HTA nocturne et au non dipping (23).

Par ailleurs, le recueil de données de notre étude s'est déroulé en deux temps. Tout d'abord, une partie des données médicales ont été recueillies par un mode déclaratif binaire oui/non (Annexe 1). Cela a pu entraîner un biais de déclaration. En effet, les patients ont pu ne pas répondre en toute objectivité à certaines questions. En effet, la consommation d'alcool ou de tabac a pu être minimisée, de peur d'être jugé, entraînant ainsi un biais de désirabilité sociale. Toutefois, l'anonymisation des données a pu permettre de limiter ce biais. Dans un deuxième temps, les données de traitement nécessaires à cette étude ont été recueillies de manière rétrospective. Le risque inhérent de ce type de recueil est d'occasionner un biais d'information. Pour limiter ce risque, ces données ont été recueillies de manière rigoureuse. Un seul et même investigateur a procédé à l'ensemble du recueil. Ce recueil a été réalisé sans que le résultat de la MAPA ne soit connu de l'investigateur. De plus, la démarche pour recueillir le traitement antihypertenseur et le moment de prise au moment de l'inclusion a suivi la même logique tout au long de la phase de recueil. Ainsi, sur les 641 patients inclus dans le projet MAPAGE, le traitement antihypertenseur n'a pas pu être précisé pour seulement 12 patients, qui ont donc été exclus de l'étude. La détermination du moment de prise s'est principalement faite grâce au journal de bord et au dossier médical. Ce recueil a pu être source de biais. Le moment de prise déterminé par le dossier médical via les ordonnances ou les courriers était peut-être différent de celui du patient en pratique courante. En effet, certaines études estiment que 50 à 70 % des patients souffrant de maladies cardiovasculaires prendraient leur traitement et le prendraient comme indiqué sur l'ordonnance (36). La deuxième phase de recueil a également permis de calculer les débits de filtration glomérulaire afin d'homogénéiser les données avec la même formule (ici MDRD). En effet, l'insuffisance rénale chronique est souvent associée à l'HTA nocturne ou au non dipping (23). Mais, en raison de données manquantes et de faibles effectifs de patients avec une insuffisance rénale chronique modérée ($DFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$), l'analyse n'a pas été concluante.

Concernant l'analyse statistique, nous avons fait le choix de présenter les résultats de cinq classes thérapeutiques différentes. Les données concernant la spironolactone et les antihypertenseurs centraux n'ont pas été incluses dans l'analyse devant de faibles effectifs (respectivement 0,8 % et 3,2 % de l'échantillon). Les cinq classes thérapeutiques incluses dans l'analyse représentent les grandes familles d'antihypertenseurs les plus fréquemment prescrites (37). Ce sont également les classes thérapeutiques recommandées par l'ESC et l'ESH dans le traitement de l'HTA, puisqu'elles ont prouvé leur capacité à abaisser la PA ainsi que des bénéfices sur la morbi-mortalité cardiovasculaire comparables (1). Enfin, l'analyse par classe thérapeutique et par moment de prise présentait une limite. En effet, nous n'avons pas procédé à une analyse par nombre de classes thérapeutiques reçues par les patients. Un patient prenant une molécule pouvait en prendre d'autres le matin et/ou le soir, notamment en cas d'associations médicamenteuses fixes. Cela a pu entraîner un facteur de confusion. Mais dans notre étude, seuls 66 patients prenaient au moins un traitement le soir. Ce faible effectif n'aurait pas permis d'obtenir une puissance statistique suffisante. Ainsi, nous n'avons pas pu stratifier l'analyse sur le nombre de

traitement ou les autres classes thérapeutiques utilisées. Néanmoins, cette étude est un premier travail exploratoire qui appellera à des travaux complémentaires ultérieurs.

3. Interprétation des résultats/confrontation à la littérature/ouverture

Cette étude originale a permis une description du schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs reçus par les patients avec une PA élevée en consultation de médecine générale. Peu de données de la littérature nous ont permis de comparer directement nos résultats. Dans notre étude, la proportion de patients hypertendus et traités était supérieure à l'estimation retrouvée en 2012 : 52,1 % versus 30 % de la population française de plus de 35 ans (28). Mais, ces chiffres sont difficilement comparables puisque notre population est constituée de patients avec une PA élevée au cabinet médical, donc possiblement hypertendus. Malgré cela, l'enquête épidémiologique FLASH, réalisée en 2015 montraient des résultats proches de ceux retrouvés ici sur le schéma thérapeutique (37). Le nombre moyen de molécules par patient était de 1,8 contre 1,9 dans notre étude (37). Quarante-sept pour cent des patients interrogés recevaient une monothérapie, 36 % une bithérapie et 18 % prenaient au moins trois classes thérapeutiques différentes (37). Dans notre travail, les chiffres étaient comparables : 43,7 % des patients ne prenaient qu'un traitement antihypertenseur, 36,3 % en recevaient deux et 20 % des patients avaient au moins une trithérapie. Dans les deux études, la classe thérapeutique la plus reçue était un bloqueur du système rénine-angiotensine (37).

A notre connaissance, aucune donnée de la littérature ne permet de comparer le moment de prise des traitements antihypertenseurs. Dans notre étude, les inhibiteurs calciques étaient la classe thérapeutique la plus prise le soir avec une proportion de 35 % des traitements ayant au moins une prise vespérale. Ceci pourrait s'expliquer par une origine iatrogénique. Les inhibiteurs calciques seraient mieux tolérés lorsqu'ils sont administrés le soir et le risque d'œdème des membres inférieurs serait plus bas qu'avec une prise matinale (38).

Notre étude s'est intéressée au profil tensionnel des patients et notamment aux paramètres nocturnes. Pour mesurer ces paramètres, la période d'enregistrement nocturne n'a pas été individualisée au sommeil du patient. Elle a été définie arbitrairement de 22 heures à 6 heures. Ainsi, cela a pu occasionner un biais de mesure. Cependant, selon les recommandations internationales, ces périodes de mesures nocturnes peuvent, soit être adaptées au sommeil du patient à l'aide du journal de bord, soit être définies de manière arbitraire (30,33). D'ailleurs, les méthodologies utilisées dans les études sont très variables : certaines ont fait de choix de périodes arbitraires (14,27) tandis que d'autres ont respecté le cycle veille/sommeil (23). Abdalla *et al* ont montré que les paramètres nocturnes ont une bonne reproductibilité et ce, quelle que soit la méthode utilisée (39). De plus, nous avons fait le choix d'une seule mesure par heure en période nocturne, respectant ainsi le nombre minimum de 7 mesures nocturnes recommandé par l'ESC (40). Ce choix a été fait afin de limiter le désagrément occasionné par le

gonflement du brassard et préserver ainsi la qualité de sommeil des patients. La proportion de mesures réussies était d'ailleurs très élevée dans notre étude ($92,6 \% \pm 7,6$). Certaines études ont montré une influence de la qualité de sommeil sur les paramètres nocturnes, et notamment sur le dipping (41).

La description des profils tensionnels a mis en évidence une prévalence importante de l'HTA nocturne dans notre échantillon (77,7 %). Dans la littérature, cette prévalence varie entre 40,9 % et 72,5 % (42). Cette différence pourrait s'expliquer par le mode de sélection de nos patients qui reposait sur la mesure d'une PA élevée au cabinet, recrutant possiblement des patients hypertendus, avec une PA non contrôlée la journée comme la nuit. Une mauvaise observance médicamenteuse ou l'inertie thérapeutique pourrait contribuer à cette prévalence. Une autre hypothèse est que l'HTA nocturne est probablement peu connue de la part des patients et des médecins, notamment parce qu'elle est asymptomatique.

Dans cette étude, une baisse de la PAD diurne et nocturne était associée de manière significative à la prise d'un traitement antihypertenseur, quelle que soit la classe thérapeutique prise (sauf pour les IEC sur la PAD nocturne). Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la PAS diurne et nocturne. Dans la littérature, à notre connaissance, aucune donnée n'a montré de différence d'efficacité des cinq grandes familles d'antihypertenseurs sur la PAS et la PAD. Ici, nous pouvons toutefois formuler une hypothèse expliquant ces résultats. En effet, avec l'âge, la PAD a tendance à diminuer contrairement à la PAS qui augmente (43). Elle présente un plateau entre 50 et 60 ans puis diminue dès 60 ans. Ceci s'explique en partie par l'augmentation de la rigidité vasculaire qui fait augmenter la PAS mais diminuer la PAD (43). Or, dans notre échantillon, la moyenne d'âge était de 63,3 ans et 48,8 % de l'échantillon avait plus de 65 ans. De plus, la rigidité vasculaire est également associée à la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (44). Dans notre échantillon, 63,3 % des patients présentaient un niveau de risque cardiovasculaire global à 10 ans élevé (43,8 %) ou très élevé (19,5 %). D'ailleurs, l'augmentation du niveau de risque cardiovasculaire était associée à une baisse significative de la PAD diurne et nocturne. Ainsi, la relation observée dans notre étude entre la PAD et la prise d'un traitement antihypertenseur pourrait être expliquée par une rigidité vasculaire augmentée. Cela pourrait également être une explication à l'absence de résultat observé sur la PAS. La PA pulsée qui correspond à la différence entre la PAS et la PAD, pourrait ainsi apparaître comme un meilleur indicateur du risque cardiovasculaire que la PAS ou la PAD, notamment chez la personne âgée (45). C'est une variable que nous n'avons pas choisie d'étudier ici mais qui nécessiterait la réalisation de travaux complémentaires. De plus, une baisse significative de la PAD diurne et nocturne était associée à la prise de plus de trois molécules antihypertensives. En 2009, une étude a montré que la multithérapie antihypertensive était associée au non dipping : 49,7 % des patients dans le groupe non dipping prenaient au moins deux traitements antihypertenseurs contre 35,3 % dans le groupe avec dipping ($p < 0,001$) (29). Dans notre étude, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes dipper et non dipper concernant la multithérapie antihypertensive. Mais, la relation retrouvée ici entre la PAD et le nombre de traitements reçus peut s'expliquer par la sévérité de l'HTA. Par définition, la prise d'au moins trois traitements

antihypertenseurs est associée au diagnostic d'HTA résistante (1). Or, l'HTA résistante est plus fréquente chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé et chez les patients âgés, qui sont également connus pour avoir une PAD plus basse (1,26). Il est possible de formuler la même hypothèse concernant l'association retrouvée dans la littérature entre la multithérapie antihypertensive et le non dipping, ce dernier étant souvent associé à l'HTA résistante mais aussi en cas d'accumulation de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, de diabète ou d'insuffisance rénale chronique (23,26). Le non dipping apparaîtrait alors comme un marqueur de risque cardiovasculaire élevé (29).

Malgré cela, la PAD reste une cible thérapeutique dans la prise en charge de l'HTA. Son importance a toutefois varié au cours des dernières décennies. Durant de nombreuses années, la PAD a été considérée comme le principal facteur pronostique de la morbi-mortalité cardiovasculaire et était donc la principale cible thérapeutique chez le patient hypertendu (46). Progressivement, depuis les années 1970, la PAS est apparue comme étant supérieure à la PAD comme prédicteur du risque cardiovasculaire, notamment après 60 ans (12,15,46). Certaines études ont montré que le risque cardiovasculaire était comparable entre les patients souffrants d'HTA diastolique isolée et ceux qui étaient normotendus (47). Chez le patient coronarien ou chez la personne âgée, une baisse trop importante de la PAD serait même associée à une augmentation du risque de décès, notamment en raison d'une baisse de perfusion coronaire (48,49). Au contraire, chez le sujet jeune, une augmentation de la PAD serait un indicateur de l'évolution vers une HTA systolodiastolique et augmenterait le risque d'AVC et de maladies coronariennes (45–47). Malgré un intérêt discuté, la PAD reste un paramètre important du contrôle tensionnel. En 2018, les recommandations de l'ESC ont abaissé la PAD cible chez l'hypertendu traité entre 70 et 79 mmHg au lieu de 90 mmHg en 2013 (1). Ainsi, notre étude soulève la question de la place de la PAD dans le suivi de l'HTA. Évaluée à chaque mesure de PA, quelle place a-t-elle dans la stratégie thérapeutique et pour quelle population ? Dans l'avenir, de nouvelles études semblent nécessaires pour obtenir des données complémentaires sur ce sujet.

Dans notre étude, la prise vespérale d'au moins une molécule antihypertensive n'a pas montré de différence significative sur les profils tensionnels par rapport à la prise matinale. Dans le groupe sans HTA nocturne, la prise vespérale de chaque classe thérapeutique était plus élevée que dans le groupe avec HTA nocturne, mais sans que cela ne soit significatif. Pourtant, dans la littérature, certaines études ont montré des résultats significatifs. L'étude MAPEC a mis en évidence que la prise vespérale d'au moins une molécule antihypertensive était associée à une baisse significative des moyennes de PA systolique et diastolique nocturnes (50,51). Une baisse de la prévalence du non dipping était également observée avec la prise vespérale (50,51). Plus récemment, l'essai thérapeutique Hygia a étudié la chronothérapie sur le contrôle tensionnel en MAPA. Cet essai multicentrique, randomisé et réalisé en soins premiers a également montré que la prise vespérale était associée à une diminution significative des paramètres nocturnes (moyenne des PAS et PAD) et du non dipping (52). Pour aller plus loin, ces deux essais ont montré des résultats significatifs en terme de réduction du risque cardiovasculaire avec

la prise vespérale d'au moins une molécule antihypertensive (27,52). Après un suivi médian de 6 ans, l'étude Hygia a montré une réduction de 45 % du risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans le groupe prenant au moins une molécule antihypertensive le soir par rapport au groupe avec une prise exclusivement matinale (52).

Dans notre étude, 32,4 % des patients avec une HTA diurne prenaient au moins une molécule le soir alors qu'il n'y en avait que 19,7 % dans le groupe sans HTA diurne, avec une tendance à la limite de la significativité ($p = 0,06$). La PAS diurne était plus élevée lorsqu'une molécule était prise le soir mais de manière non significative ($p = 0,16$). Bien que ces différences soient non significatives, elles soulèvent la question du contrôle tensionnel diurne avec la prise vespérale du traitement antihypertenseur. Dans les essais MAPEC et Hygia, aucune différence significative sur les paramètres diurnes (moyenne de la PAS diurne, moyenne de la PAD diurne) n'a été observée entre les deux groupes de traitement (27,52). Mais, nos résultats mettent en exergue la question d'un possible effet de « fin de dose » avec lequel la prise d'un traitement le soir réduirait l'efficacité du traitement sur les paramètres tensionnels diurnes. Dans la littérature, cet effet est discuté avec des études qui ont montré que la prise vespérale de certaines molécules, notamment des IEC, permettrait un effet thérapeutique plus rapide et de plus longue durée qu'avec une prise matinale (53).

Dans notre étude, la prise d'un bêtabloquant le soir était associée à une augmentation significative du dipping moyen par rapport à la prise matinale (14,3 mmHg ($\pm 6,3$) versus 8,6 mmHg ($\pm 7,3$), $p < 0,01$). Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres classes thérapeutiques. Mais globalement, la tendance était à un meilleur dipping avec la prise vespérale. Dans la littérature, la prise vespérale d'un bêtabloquant semble être associée à une meilleure réduction de la PA nocturne que la prise matinale (53). Mais, les IEC et les ARA II semblent être les classes thérapeutiques les plus efficaces lorsqu'ils sont administrés le soir pour diminuer la PA nocturne et améliorer le dipping moyen (53). Ceci s'expliquerait en partie par la réponse thérapeutique de ces molécules à l'activation nocturne du système rénine angiotensine (53). Les essais thérapeutiques MAPEC et Hygia n'ont pas comparé le moment de prise de chaque classe thérapeutique sur le profil tensionnel (27,52). Par contre, l'étude MAPEC a mis en évidence que la baisse du risque d'événements cardiovasculaires était associée à la prise vespérale d'au moins un traitement antihypertenseur, et ce quelle que soit la classe thérapeutique prise mais de manière plus importante avec un ARA II ou un inhibiteur calcique (50,54).

Ce travail original avec une approche pragmatique de la prise en charge thérapeutique de l'HTA a permis d'apporter de nouvelles données sur le schéma thérapeutique peu étudié en soins premiers. Nos résultats de l'analyse des profils tensionnels en MAPA en fonction de ce schéma thérapeutique ouvrent de nouvelles pistes de réflexion et appellent à la réalisation de travaux ultérieurs sur ce sujet.

Néanmoins, notre étude ne permet pas à elle seule de recommander la prescription systématique d'un antihypertenseur le soir dans la prise en charge de l'HTA en médecine générale, en raison d'un niveau de preuve insuffisant et de résultats en demi-teinte. Malgré des études récentes plus concluantes, la place

de la chronothérapie dans la prise en charge de l'HTA reste limitée. Plusieurs raisons peuvent être évoquées à cela. D'abord, la physiopathologie de la perturbation du rythme circadien de la PA semble mal comprise et plurifactorielle (55). Elle serait la conséquence d'une mauvaise excrétion rénale du sodium et d'une activation paradoxale du système nerveux sympathique le nuit (56). Mieux comprendre cette physiopathologie pourrait améliorer la décision thérapeutique concernant le choix du traitement antihypertenseur à prescrire le soir. Cela permettrait d'individualiser cette décision à chaque patient. D'ailleurs, notre étude a tenté d'apporter une précision sur l'efficacité de chaque classe thérapeutique lorsqu'elle est administrée le soir. Des études complémentaires sont nécessaires pour rechercher des différences d'efficacité entre chaque classe thérapeutique. Malgré cela, il semble exister une supériorité des bloqueurs du système rénine angiotensine (53). La place de la pharmacocinétique de chaque molécule pourrait être importante à considérer dans les prochaines études. Par ailleurs, le développement de la chronothérapie pose également la question de l'observance thérapeutique. Celle-ci semble être meilleure lorsque tous les traitements sont administrés en une prise par jour (57). Elle diminue lorsque le nombre de prise quotidienne augmente : elle serait de 88 % avec une prise quotidienne contre 39 % avec quatre prises par jour (58). Néanmoins, dans l'étude Hygia, la prise vespérale du traitement n'était pas associée à une diminution de l'observance par rapport à la prise matinale (52).

De plus, pour développer la chronothérapie dans le traitement de l'HTA, il semble nécessaire de préconiser la réalisation préalable d'une MAPA, plutôt qu'une AMT, afin d'évaluer le contrôle tensionnel sur 24 heures. En effet, une baisse trop importante de la PA nocturne pourrait être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (14). Elle pourrait aussi aggraver les lésions oculaires liées au glaucome ou favoriser la récurrence des AVC (59).

Enfin, pour recommander le recours à la chronothérapie dans la prise en charge de l'HTA en médecine générale, il serait nécessaire d'améliorer l'accessibilité à la MAPA en médecine de ville. Dans les régions où la densité de cardiologue est plus importante, les médecins généralistes auraient tendance à prescrire plus facilement des MAPA que dans des régions avec une densité plus faible (60). Dans sa thèse réalisée en Bourgogne sur l'organisation de la MAPA en médecine générale, Manon Burgat a soulevé plusieurs freins au développement de la MAPA en soins premiers : le coût de l'appareillage, le manque de temps et de cotation spécifique et la nécessité d'une formation préalable (61). Le développement de la MAPA en soins de premiers recours pourrait permettre une optimisation thérapeutique chez les patients hypertendus.

La chronothérapie dans la prise en charge thérapeutique de l'HTA est un concept récent. Elle offre une nouvelle perspective pour obtenir un meilleur contrôle tensionnel chez le patient hypertendu. Améliorer le contrôle tensionnel en synchronisant la prise d'une molécule antihypertensive sur le rythme circadien de la PA apparaît comme une approche innovante qui pourrait à terme, diminuer le risque cardiovasculaire lié à l'HTA. Elle pourrait éviter l'escalade thérapeutique et donc diminuer le risque d'effets indésirables. Son développement nécessite toutefois d'autres essais thérapeutiques randomisés

et de grande ampleur afin d'étudier la place de chaque classe thérapeutique et d'évaluer le bénéfice cardiovasculaire sur le plus long terme.

THESE SOUTENUE PAR JENNIFER CHAMPEAUX

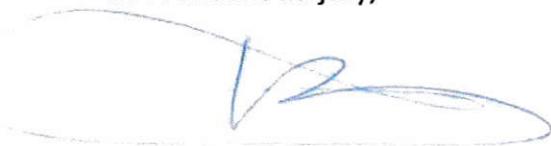
CONCLUSIONS

Cette étude observationnelle, transversale, multicentrique et à inclusion prospective s'est déroulée en Bourgogne Franche-Comté de juillet 2015 à septembre 2019. Elle avait pour objectif de décrire le schéma thérapeutique des traitements antihypertenseurs des patients avec une pression artérielle élevée en consultation de soins premiers et d'analyser les profils tensionnels à la mesure de pression artérielle sur 24 heures (MAPA) en fonction de ce schéma thérapeutique.

Parmi les 461 patients inclus dans l'étude, plus de la moitié recevait au moins une molécule antihypertensive et 14,3 % des patients en prenaient au moins une le soir. Les inhibiteurs calciques étaient la classe thérapeutique la plus prise le soir. Sur les 417 patients avec une MAPA valide, 71,0 % des patients avaient une hypertension artérielle diurne et 77,7 % avaient une hypertension artérielle nocturne. Cent-soixante-neuf patients étaient des non dipper. L'analyse des profils tensionnels a mis en évidence que la prise d'au moins trois molécules antihypertensives était associée à une baisse significative de la pression artérielle diastolique diurne et nocturne. Il existait la même relation avec la prise de chaque classe thérapeutique (sauf pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur la pression artérielle diastolique nocturne). Concernant le moment de prise, l'administration d'un bêtabloquant le soir permettait un meilleur dipping que la prise matinale.

Depuis plusieurs années, le contrôle tensionnel chez le patient hypertendu traité stagne aux alentours de 50 %. L'hypertension artérielle nocturne et le non dipping apparaissent comme des nouveaux paramètres dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Ainsi, une nouvelle approche thérapeutique basée sur la synchronisation des traitements antihypertenseurs sur le rythme circadien de la pression artérielle pourrait améliorer le contrôle tensionnel et à terme, réduire le risque cardiovasculaire. D'autres études fondées sur la chronobiologie de l'hypertension artérielle et le développement de la MAPA en soins de premier recours devraient permettre de développer une approche thérapeutique plus individualisée à chaque patient.

Le Président du jury,



Pr.

JM Reimbo

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 10 Février 2021
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3012-104.
2. HAS, SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Fiche Mémo [Internet]. 2016 [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf
3. OMS. Panorama mondial de l'hypertension [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/fr/
4. SFHTA. La Stratégie Nationale de Santé pour les maladies hypertensives : propositions de la Société Française d'Hypertension Artérielle [Internet]. 2017 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/12/SFHTA_Etat_des_lieux_maladies_hypertensives_en_FRANCE_JHTA-2017_Decembre2017_VF.pdf
5. Perrine A-L, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;170-9.
6. Le Jeune S, Pointeau O, Hube C, Lopez-Sublet M, Giroux-Leprieur B, Dhote R, et al. Place des différentes techniques de mesure de la pression artérielle en 2016. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2017;38(4):243-9.
7. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 01 2017;3(4):235-50.
8. CNAMTS. Hypertension artérielle et facteurs de risques associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006 [Internet]. 2007 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-10-hypertension-arterielle.php>
9. SFHTA. Mesures de la pression artérielle pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu [Internet]. 2011 [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/SFHTA_Recommandations_Mesure-nov2011.pdf
10. Clement DL, Bacquer DAD, Duprez DA, Gheeraert PJ, Six RO, O'Brien E. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407-15.
11. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 24 juin 2011;342:d3621.
12. Dolan Eamon, Stanton Alice, Thijs Lut, Hinedi Kareem, Atkins Neil, McClory Sean, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality. *Hypertension*. 1 juill 2005;46(1):156-61.

13. SFHTA D. Mesure de la pression artérielle [Internet]. 2018 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/12/Recommandation_Mesure_de_la_PA_VF.pdf
14. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 6 sept 2011;58(11):1165-73.
15. Fagard Robert H., Celis Hilde, Thijs Lutgarde, Staessen Jan A., Clement Denis L., De Buyzere Marc L., et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 1 janv 2008;51(1):55-61.
16. Millar-Craig M, Bishop C, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet*. 15 avr 1978;311(8068):795-7.
17. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. DIPPERS AND NON-DIPPERS. *The Lancet*. 13 août 1988;332(8607):397.
18. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 1 mai 2018;119:108-14.
19. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:125-33.
20. Jennersjö PE son, Wijkman M, Wiréhn A-B, Länne T, Engvall J, Nystrom FH, et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes--relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Prim Care Diabetes*. oct 2011;5(3):167-73.
21. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. mars 2013;30(1-2):145-58.
22. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. nov 2002;20(11):2183-9.
23. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. mai 2014;27(5):680-7.
24. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 28 sept 2018;20(11):97.
25. Hermida Ramón C., Calvo Carlos, Ayala Diana E., López José E. Decrease in Urinary Albumin Excretion Associated With the Normalization of Nocturnal Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 1 oct 2005;46(4):960-8.
26. Hermida Ramón C., Ayala Diana E., Fernández José R., Calvo Carlos. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 1 janv 2008;51(1):69-76.
27. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of Circadian Time of Hypertension Treatment on Cardiovascular Risk: Results of the Mapec Study. *Chronobiol Int*. 1 oct 2010;27(8):1629-51.

28. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaisse B, Mourad J-J. Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : enquêtes FLAHS. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 juin 2013;62(3):210-4.
29. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. mars 2009;53(3):466-72.
30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. juill 2013;34(28):2159-219.
31. Meulders Q. MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. oct 2016;253:281-344.
33. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Biló G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. juill 2014;32(7):1359-66.
34. Observatoire régional de la santé Bourgogne-Franche-Comté. Santé en Bourgogne Franche-Comté – Quelques indicateurs [Internet]. ORS Bourgogne Franche-Comté| Observatoire Régional de la Santé. 2015 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.orsbfc.org/publication/sante-en-bourgogne-franche-comte-quelques-indicateurs/>
35. Observatoire régional de la santé Bourgogne-Franche-Comté, Agence régionale de santé Bourgogne-Franche-Comté. Maladies cardiovasculaires : éléments saillants en Bourgogne-Franche-Comté [Internet]. ORS Bourgogne Franche-Comté| Observatoire Régional de la Santé. 2017 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.orsbfc.org/publication/diagnostic-prs2-maladies-cardiovasculaires-elements-saillants-en-bourgogne-franche-comte/>
36. El Bèze N, Vallée A, Blacher J. Observance des traitements cardiovasculaires. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 oct 2018;12(6):496-501.
37. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Mourad JJ, Vaisse B. Déterminants de l'hypertension artérielle contrôlée chez les sujets traités par antihypertenseurs en France : enquête FLAHS 2015. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 juin 2016;65(3):219-22.
38. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag*. mars 2007;3(1):119-31.
39. Abdalla M, Goldsmith J, Muntner P, Diaz KM, Reynolds K, Schwartz JE, et al. Is Isolated Nocturnal Hypertension A Reproducible Phenotype? *Am J Hypertens*. janv 2016;29(1):33-8.
40. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement: *J Hypertens*. mai 2003;21(5):821-48.
41. Hoshida S, Kario K. Determinants of Nondipping in Nocturnal Blood Pressure and Specific Nonpharmacological Treatments for Nocturnal Hypertension. *Am J Hypertens*. 1 sept 2008;21(9):968-968.

42. Zabawa C, Charra C, Waldner A, Morel G, Zeller M, Guilloteau A, et al. Nocturnal hypertension in primary care patients with high office blood pressure: A regional study of the MAPAGE project. *J Clin Hypertens*. 2020;22(6):991-1008.
43. Khattar Rajdeep S., Swales John D., Dore Caroline, Senior Roxy, Lahiri Avijit. Effect of Aging on the Prognostic Significance of Ambulatory Systolic, Diastolic, and Pulse Pressure in Essential Hypertension. *Circulation*. 14 août 2001;104(7):783-9.
44. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 30 mars 2010;55(13):1318-27.
45. Ly C, Blacher J. Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *EMC - Cardiol*. 2012;7(1):1-7.
46. Berney M, Burnier M, Wuerzner G. Hypertension artérielle diastolique isolée : faut-il encore s'en préoccuper ? *Rev Médicale Suisse*. 2018;14(618):1607-10.
47. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, Tsuji I, et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med*. 27 nov 2000;160(21):3301-6.
48. Ungar A, Pepe G, Lambertucci L, Fedeli A, Monami M, Mannucci E, et al. Low Diastolic Ambulatory Blood Pressure Is Associated with Greater All-Cause Mortality in Older Patients with Hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):291-6.
49. Waeber B, Wuerzner G. Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC : des changements en douceur pour le malade hypertendu. *Rev Médicale Suisse*. 2013;9:1639-44.
50. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. févr 2016;59(2):255-65.
51. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. sept 2010;27(8):1652-67.
52. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* [Internet]. [cité 25 mars 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz754/5602478>
53. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. mai 2016;39(5):277-92.
54. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of essential hypertension: influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications. *Chronobiol Int*. mars 2013;30(1-2):315-27.
55. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. juill 2012;35(7):695-701.
56. Friedman O, Logan AG. Can nocturnal hypertension predict cardiovascular risk? *Integr Blood Press Control*. 4 sept 2009;2:25-37.

57. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 1 juin 2009;15(6):e22-33.
58. Golay A, Nguyen Howles M, Mateiciuc S, Bufacchi T, Amati F. Améliorer l'observance médicamenteuse [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2480/23788>
59. Netgen. Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8:1604-10.
60. Grave Cl, Gautier A, Gane J, Gabet A, Lacoïn F, Olié V. Prévention, dépistage et prise en charge de l'HTA en France, le point de vue des médecins généralistes, France, 2019 [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/5/2020_5_3.html
61. Burgat M. La MAPA en médecine générale : investigation qualitative de l'organisation en pratique courante en Bourgogne. 41 f. Thèse d'exercice : Médecine : Dijon : 2019.

Annexes

ANNEXE 1 :

FICHE DE RECUEIL 1 : DONNEES DU PATIENT **A remplir par le médecin**

Date de la consultation d'inclusion : ___ / ___ / _____

Identification du patient :

Nom – marital pour les femmes mariées (deux premières lettres) : /_ / _/

Prénom (1^{ère} lettre) : /_ / Nom de jeune fille pour les femmes mariées (1^{ère} lettre) : /_ /

Numéro d'identification patient : /_ // _ / /_ // _ / /_ // _ / /_ // _ // _ /

Date de naissance : ___ / ___ / _____ Sexe : Homme Femme

Motif de la consultation :

- Première consultation Renouvellement d'ordonnance
 Problème cardio-vasculaire Autre ; lequel :

Traitements :

Traitement chronique en cours ou prise médicamenteuse au long cours :

- Béta bloquant Diurétique thiazidique Inhibiteur calcique
 IEC ARA II Aldactone
 Inhibiteur de la rénine Antihypertenseur central
 Autres ; en clair :

.....
...

Consommation régulière, mais non permanente, d'autres médicaments prescrits par le médecin traitant (y compris de produits locaux) : Non Oui ; lesquels :

.....

Facteurs de risque cardio-vasculaire :

Tabagisme : Fumeur Si oui nombre de PA :
 Ex-Fumeur Si oui, date d'arrêt : ___ / ___ / _____
 Non fumeur

Alcool : Oui Non Si oui, estimation : unités par jour

Diabète : DID DNID DIR Non
HbA1c : % date : ___ / ___ / _____
Traitement en cours :

.....

Dyslipidémie : Oui Non

Traitement habituel :

.....
Hérédité cardiovasculaire : Oui Non
 Père < 65 ans Mère < 65 ans Fratrie < 65 ans

Statut hormonal des femmes :

Ménopausée : Oui Non Age de la ménopause : ans
Si oui, traitement hormonal substitutif : Jamais En cours Ex-utilisatrice
Contraception médicamenteuse : Jamais En cours Ex-utilisatrice

Antécédents médicaux :

Insuffisance cardiaque : Oui Non
IDM ou angor : Oui Non
Anévrisme de l'aorte abdominale : Oui Non
AOMI : Oui Non
AVC ou AIT : Oui Non
Insuffisance rénale (clairance <60ml/min) : Oui Non
Diminution de l'acuité visuelle récente : Oui Non
Syndrome d'apnée du sommeil : Oui Non
Polyarthrite rhumatoïde Oui Non
Antécédent néoplasique Oui Non
Si oui ; type : et année
de diagnostic : _ _ _ _
Récidive : Oui Non

Examen clinique :

Poids actuel : kg
Taille : m
.....cm Périètre abdominal :

Méthode de prise de tension artérielle :
 sphygmomanomètre colonne de mercure
 appareil électronique autre :
.....

Chiffres tensionnels lors de la consultation :
- 1 ère mesure : ____ / ____ mm Hg
- 2 ème mesure : ____ / ____ mm Hg

Fréquence cardiaque : _____ bpm

Hypotension orthostatique : Oui Non
Signes d'insuffisance cardiaque gauche : Oui Non
Si oui : Dyspnée NYHA : I II III IV
Crépitants : Oui Non

Présence de souffle artériel : Oui Non
=> Si oui ; localisation :
.....

ECG : Non Oui ; date : ____ / ____ / ____

=> Anomalies : Oui Non
Si oui ; lesquelles :

.....
.....

=> HVG électrique : Oui Non

ANNEXE 2 :

FICHE DE RECUEIL bis : Traitements antihypertenseurs

Identification du patient :

Numéro d'identification patient : /_//_ / _//_ / _//_ / _//_//_ /

Traitement :

Nombre de molécules antihypertensives prises par le patient :

Aucun 1 molécule 2 molécules 3 molécules 4 molécules 5 molécules

Traitements antihypertenseurs : en cours et moment de prise :

Béta-bloquant	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
Diurétique	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
Inhibiteur calcique	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
IEC	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
ARA II	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
Spironolactone	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non
Antihypertenseur central	oui	non
Matin	oui	non
Soir	oui	non

Evaluation de la fonction rénale : (dernier bilan biologique connu)

Créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$) :

Estimation du DFG (ml/min/1.73m^2 , formule MDRD) :

Microalbuminurie :

OUI NON

Evaluation du niveau de risque cardiovasculaire global, SCORE :

- Très élevé
- Elevé
- Modéré
- Faible

TITRE DE LA THESE : Thérapeutiques antihypertensives et profils tensionnels chez des patients avec une pression artérielle élevée en consultation de soins premiers : Étude MAPAGE

AUTEUR : Jennifer CHAMPEAUX

RESUME :

Contexte : En France, seuls 50 % des patients hypertendus traités ont une pression artérielle (PA) contrôlée. La prise vespérale d'un antihypertenseur pourrait améliorer le contrôle tensionnel. L'objectif de cette étude était de décrire le schéma thérapeutique des patients avec une PA élevée en consultation de soins premiers et d'analyser les profils tensionnels en fonction de ce schéma.

Méthodes : Étude observationnelle, transversale, multicentrique, à inclusion prospective menée sur 23 patientèles de médecine générale réparties sur quatre départements français. Le premier patient de la journée avec une PA $\geq 140/90$ mmHg était inclus et bénéficiait d'une mesure ambulatoire de la PA sur 24 heures (MAPA). Les données médicales et thérapeutiques ont été recueillies par le médecin puis complétées avec le dossier médical.

Résultats : De juillet 2015 à septembre 2019, 461 patients ont été inclus, avec 90,4 % MAPA valides. L'âge moyen était de 63,3 ans. Le SCORE était élevé/très élevé pour 63,3 % de l'échantillon. Plus de la moitié des patients recevait au moins un antihypertenseur, et 14,3 % en prenaient au moins un le soir. La prise de plus de trois antihypertenseurs était associée à une baisse de la PA diastolique diurne et nocturne ($p < 0,01$). La prise d'un bêtabloquant le soir était liée à une augmentation du dipping.

Conclusions : Cette étude s'intéressait à la chronothérapie, peu étudiée en soins premiers. Le développement de la MAPA et l'adaptation du moment de prise des antihypertenseurs sur le rythme circadien de la PA devraient permettre une prise en charge plus individualisée, une optimisation thérapeutique et à terme, une réduction du risque cardiovasculaire.

MOTS-CLES : « soins de santé primaires », « hypertension artérielle » « surveillance ambulatoire de la pression artérielle », « chronothérapie », « médicaments antihypertenseurs »